

辐射致癌的分子生物学研究近况

新疆维吾尔自治区卫生防疫站 许廷贵综述

白求恩医科大学预防医学院 刘 及审

摘 要: 流行病学和动物实验的大量数据揭示, 当照射剂量超过一定范围时, 肿瘤发病率和病死率增高。电离辐射通过直接和间接作用引起DNA单、双链断裂, 亦可使糖和碱基受损, 进而与蛋白质发生交联。正常人体细胞中存在的数十种癌基因, 约70%靠近染色体脆弱位点。辐射造成的对称和非对称型染色体畸变, 其断裂末端发生错误重结合, 或一旦启动原癌基因, 造成细胞分子失控, 即可能导致恶变。

电离辐射致癌问题, 一直是社会广大群众普遍关注的热线话题, 更是放射生物学家致力研究的重点课题。分子生物学的近年研究揭示, 电离辐射对DNA和染色体的损伤, 对细胞癌基因(c-onc)的激活和转化, 均产生深刻的影响。

一、辐射敏感性与DNA和染色体损伤的关系

电离辐射可以直接和间接作用引起DNA多种损伤, 包括单链断裂(ssb)和双链断裂(dsb), 糖和碱基损伤及与蛋白质交联等。细胞的辐射敏感性主要与dsb的修复能力有关。dsb又可分为快、慢和不可修复型, 而后者与细胞死亡有重要关系^[1-3]。Wlodek等^[4-5]以中性过滤洗脱法观察了dsb的修复动力学, 发现具有不同辐射敏感性的小鼠白血病性原始淋巴细胞系LY-S和LY-R, 对X射线的D₀值和 extrapolated values 分别为0.6Gy和1及0.9Gy和1.5, 而对6.2 MeV中子的辐射敏感性则近似。辐射敏感性LY-S细胞系DNA的dsb较耐受性LY-R细胞系高1.7倍。2Gy照射后, LY-R细胞系在整个细胞周期中的生活能力相近, 只在较高剂量照射后才稍有变化, 最敏感与最耐受期只二倍之差。而辐射敏感性LY-S细胞系G₁期较晚S期的辐射敏感性高100倍。LY-S和LY-R细胞系的S期生活能力相近, 其辐射

敏感性主要由G₁期之差异所致。后来的研究发现, LY-S和LY-R两细胞系的DNA dsb和染色体损伤原量几乎相等。10Gy X线照射后90min, G₁期LY-R细胞系DNA的dsb 75%以上已修复, 而LY-S细胞系只修复30%。4Gy照射后90min, G₁期LY-R和LY-S两细胞系的染色体断裂修复率分别为75%和25%, 而8Gy照射后1.5h, 其修复能力分别为75%和24%。在3h修复期间, LY-R细胞系的染色体断裂和裂隙已修复55%, 而LY-S细胞则只修复25%。LY-R细胞系显示快、慢两种修复组分, 而LY-S细胞则只有一种。随着LY-S细胞系修复能力的丧失, 其G₂期细胞的染色体交联频率随时间而增高。

Oostrum等^[6]亦认为细胞对低剂量和低剂量率的辐射效应取决于细胞年龄。当细胞进入G₂期接近有丝分裂时, 可能由于转换点前DNA修复缺陷或由于G₂期的不完全修复, 造成其辐射敏感性迅速提高, 进入S晚期的细胞, 则逐渐变得更具辐射耐受性。Redpath等^[7]以人类杂交(HeLa×皮肤成纤维)细胞系观察了细胞分裂周期中的辐射敏感性, 发现G₂和M期细胞较G₁中期和S晚期细胞要高。1Gy照射后, G₂和M期细胞的肿瘤转化频率较G₁中期或非同步细胞群高10~20倍。处于G₂和M期的细胞, 其存活曲线无肩形区, 而G₁中期细胞则有较大的肩

形区。

一般评估染色体畸变与照射剂量的反应关系,主要是根据非对称型畸变(如双着丝粒、着丝粒环、中间缺失等),造成如此巨大遗传损失者,其子代细胞未必携带它,否则将导致死亡。而对称型畸变(如相互易位)因难以记录,并不意味不重要。辐射引起的对称和非对称型畸变频率接近1:1。对称型畸变相对比较稳定,很可能在致畸和致癌中负有更重要的使命。因断裂末端发生错误重结合的互换型染色体,有可能造成一个或两个染色体损伤^[8]。Schwartz等^[9]观察了9个细胞系DNA的dsb,发现人肿瘤细胞系经100Gy⁶⁰Co γ 射线照射后1h,其DNA dsb的相应再结合频率范围从38.2%~96.8%,并提示人类肿瘤细胞系的辐射敏感性与DNA dsb再结合率(或照射后1h剩余DNA损伤量)之间存在相关关系。

二、辐射诱导癌基因转化的分子基础

有关生物、物理和化学因素致癌的学说已为人熟知,但对其生物学基础,尤其是分子机理,近年来才获得一些证据。笔者曾阐述过辐射和病毒致癌的分子基础^[2],有关辐射和化学致癌中涉及的癌基因激活靶基因的研究亦有报道。80年代以来,科学家揭示出近40种癌基因,为正常人体生长发育所不可缺少。约70%的致癌基因靠近染色体的脆弱位点,一旦受到生物和理化致癌物的侵袭或干扰,就有诱发恶变的可能,导致正常细胞转化为白血病、淋巴瘤或各种肿瘤细胞。如细胞原癌基因c-myb,与逆转录病毒的转化基因v-myb相似^[10-11],c-myb编码细胞核的转录调控蛋白(p75^{c-myb}),亦担负正常造血细胞的生长和分化调控。当其连续表达时,能抑制二甲亚砷诱导的小鼠红白血病细胞分化。原癌基因c-myb大约定位于6号染色体6q21~6q24区,6q22区带是畸变的临界组分,当染色体6q21~6q23区发生缺失时,

可使c-myb全部或部分丢失。携带6q⁻的肿瘤细胞,其c-myb的mRNA表达水平明显增高^[12]。又如B-lym和T-lym癌基因,分别激活人和啮齿动物的B和T淋巴细胞肿瘤,而弥漫性B细胞淋巴瘤的癌基因为db1^[13]。再如Ha-ras癌基因61位密码子发生突变,在启动子作用下,就可能使表皮细胞转化为原发性乳头状瘤^[14]。近年的一系列研究表明,辐射致癌过程与癌基因表达确有一定关系,因癌基因被启动后,便可能变成恶变的原发靶。

电离辐射通过直接和间接作用对细胞造成损伤,有人认为后者占主要地位^[6]。细胞暴露辐射后,组织内细胞与细胞间的相互接触是重要的,而担负正、负调控使命的体液因子,对细胞的生长和分化亦产生深刻影响^[15]。如低剂量辐射有可能刺激白细胞介素-1(IL-1)或-2(IL-2)的产生和分泌,并提高相关细胞的辐射耐受性。给亚致死剂量小鼠注射重组白细胞介素-1(rIL-1),不仅提高其活存,且可使骨髓和脾造血提早恢复^[16]。IL-1是造血系统的早期靶子。辐射引起的小鼠急性粒细胞白血病与染色体2的缺失和/或重排有关。染色体2编码原癌基因c-abl、c-src、 β 2m和EM15,而其重排和IL-1 β 的失控可能存在一定关系^[17]。辐射引起染色体2重排,启动其原癌基因,并最终导致IL-2产生和分泌失调,这一系列效应对细胞及其所在微环境,无疑会产生深刻影响。

辐射和烷化剂致癌的认识似成定论,因烷化剂样物质与DNA碱基发生反应后,能形成各种附加产物,这些物质能致突、致畸、致癌并最终致死。然有学者尚持异议,如Mitchel等^[18]以烷化剂促发小鼠皮肤乳头状瘤时,并以⁹⁰Sr/⁹⁰Y β 射线照射小鼠背部,促发前动物接受0.5Gy表面剂量后,使乳头状瘤发病下降20%,2.5Gy则降低50%,5Gy以上能降低80%以上。烷化剂促发后,

2.5Gy照射动物的肿瘤发生率则无明显下降。

FitzGerald等^[19]的研究表明,人和实验动物瘤性造血干细胞的辐射敏感性是非均一的。临床低剂量条件下照射,某些白血病细胞系表现相应的辐射耐受性。白血病和淋巴瘤细胞的瘤性mRNA和/或其癌基因产物的表达水平提高,且比其来源细胞系更具辐射耐受性。低剂量率照射时,以癌基因v-erb-B、v-abl或v-src转染的32Dc13细胞的辐射耐受性明显增高,而高剂量率照射后,癌基因表达效应则不明显。如用v-abl、v-fms、v-fos或H-ras转染NIH/3T3细胞,5cGy/min照射后辐射耐受性明显增加,而116cGy/min照射后的癌基因表达则不显著。癌基因c-fos、c-myc与v-sis一起被激活后,能提高血小板生长因子受体,c-abl则改变细胞的结构。提高人白血病细胞中c-abl和c-sis癌基因表达,不仅可改变其辐射耐受性,亦可改变造血干细胞的恶变特征。上述资料表明,即使是低剂量辐射,对某些癌基因的激活乃至造血细胞的转化,均可能产生不可忽视的直接或间接效应。

参 考 文 献

- 1 殷建林. 国外医学放射医学核医学分册, 1987; 11(1): 4-8
- 2 许延贵. 国外医学放射医学核医学分册, 1987; 11(1): 1-4
- 3 何刘胜. 国外医学放射医学核医学分册, 1990; 14(6): 250-252
- 4 Wlodek D et al. Radiat Res, 1988; 115(3): 550-565
- 5 Wlodek D et al. Radiat Res, 1988; 115(3): 566-575
- 6 Oostrum IEAV et al. Radiat Res, 1990; 122(3): 252-261
- 7 Radpath JL et al. Radiat Res, 1990; 121(2): 206-211
- 8 Bahari IB et al. Radiat Res, 1990; 123(1): 105-107
- 9 Schwartz JL et al. Radiat Res, 1990; 123(1): 1-6
- 10 Slamon DJ et al. Science, 1986; 233(4761): 347-351
- 11 Weber BL et al. Science, 1990; 249(4974): 1291-1293
- 12 Barletta C et al. Science, 1987; 235(4792): 1064-1067
- 13 Eva A et al. Nature, 1985; 316(6025): 273-275
- 14 Quintanilla M et al. Nature, 1986; 322(6074): 78-80
- 15 Terzaghi-Howe M. Radiat Res, 1990; 121(3): 242-247
- 16 Schwartz GN et al. Radiat Res, 1990; 121(2): 220-226
- 17 Silver ARJ et al. Radiat Res, 1990; 121(3): 233-234
- 18 Mitchel REJ et al. Radiat Res, 1990; 121(2): 180-186
- 19 FitzGerald TJ et al. Radiat Res, 1990; 122(1): 44-52

辐 射 损 伤 的 生 物 剂 量 计

Müller WU et al

摘 要: 用生物学指标估算辐射剂量, 近年来已取得长足进展。虽然淋巴细胞染色体分析仍是主要手段, 但它已不再是唯一的定量分析手段。最好的办法似乎是联用多种分析方法, 取各自之长: 如染色体分析的高灵敏度(低LET, 剂量可小至0.05Gy); 电子自旋共振技术覆盖的宽剂量区(0.5~100Gy); 用毛发直径判定身体局部照射的具体部位等。